

Galanthamine 関連化合物の合成研究

著者	八巻 一弥
号	81
発行年	1972
URL	http://hdl.handle.net/10097/15411

氏 名（本籍） や ま か や
八 巻 一 弥

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 8 1 号

学位授与年月日 昭 和 4 8 年 2 月 2 8 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 Galanthamine 関連化合物の合成研
究

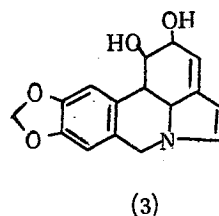
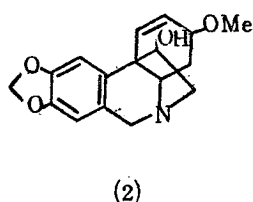
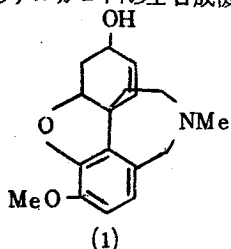
（ 主 査 ）

論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 竹 本 常 松

教授 山 中 宏

論文内容要旨

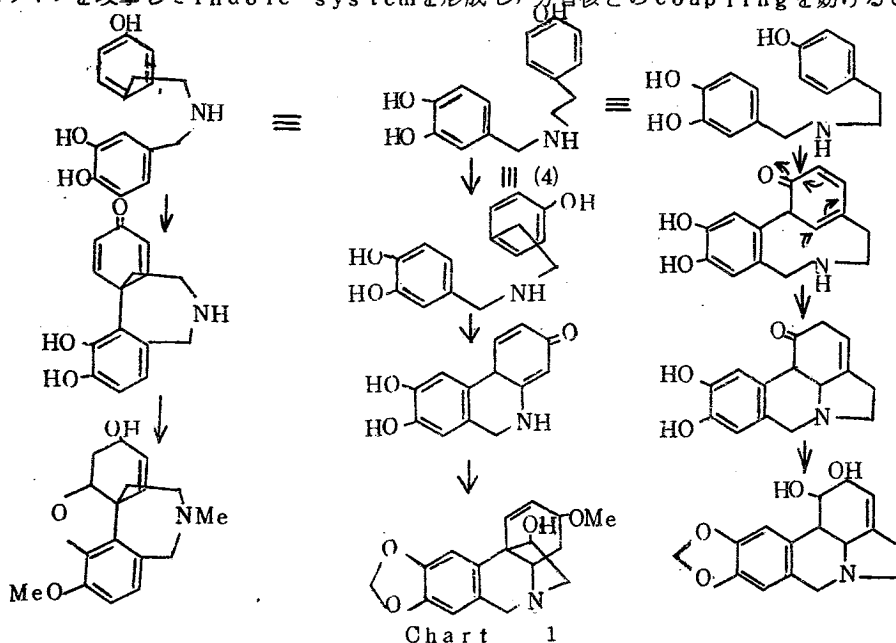
天然界に数多く見出されるヒガンバナアルカロイドは、その構造上、galanthamine(1), haemanthamine(2)およびlycorine(3)に代表される3つの型に大きく分類される。これらのアルカロイドの生合成機構は、norbelladine(4)が共通のprecursorであり、それ



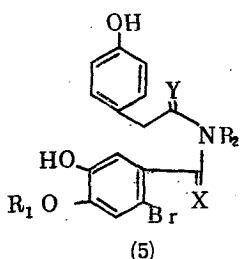
それ適当な phenol oxidationを受けて上記3つの型のアルカロイドが生成することが Barton ら¹⁾の研究により明らかにされた。(Chart 1)

著者はこのような生合成経路にしたがってgalanthamine型アルカロイドの合成研究を行ない、いくつかの知見を得ることができた。

まず出発原料となるnorbelladine型化合物について検討した結果、lone pair electronを有する窒素原子は、phenol oxidationの第1段階で生成する α , β 不飽和ケトンを攻撃してindole systemを形成し、芳香核とのcouplingを妨げることが考



えられるため、これをアミド化により保護し、さらに分子内phenol oxidationではフェノール性水酸基のオルト-パラcouplingおよびパラ-パラcouplingの二方向の可能性があるので、一方の水酸基のパラ位を臭素で保護し、オルト-パラcouplingのみが起こることを期待したdiphenolic bromo-amide(5)が最適の化合物と考え、そのphenol oxidationを検討した。



(5a) $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $X = \text{O}$, $Y = \text{H}_2$

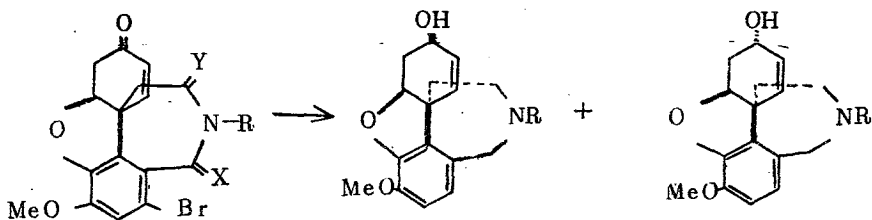
(5b) $R_1 = R_2 = \text{Me}$, $X = \text{H}_2$, $Y = \text{O}$

(5c) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$, $X = \text{O}$, $Y = \text{H}_2$

(5d) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $X = \text{O}$, $Y = \text{H}_2$

Phenol oxidationの酸化方法としては、最も一般的に行なわれている赤血塩水溶液および有機溶媒との二層反応による方法を採用した。

まず化合物(5a)からは期待通りフェノール性水酸基のオルト-パラcouplingによって生成したnarwedine型enone(6a)を40%の好収率で得ることができた。そして(6a)をlithium aluminum hydrideにより還元を行なって一挙に(±)-galanthamine(7a)および(±)-epigalanthamine(8a)の合成に成功した。



(6a) $R = \text{Me}$, $X = \text{O}$, $Y = \text{H}_2$

(7a) $R = \text{Me}$

(8a) $R = \text{Me}$

(6b) $R = \text{Me}$, $X = \text{H}_2$, $Y = \text{O}$

(7b) $R = \text{H}$

(8b) $R = \text{H}$

(6c) $R = \text{H}$, $X = \text{O}$, $Y = \text{H}_2$

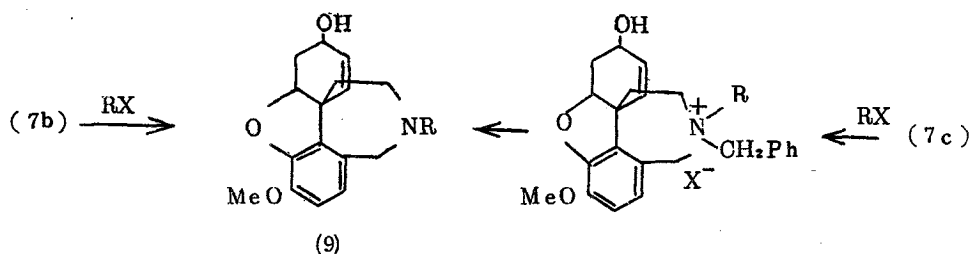
(7c) $R = \text{CH}_2\text{Ph}$

(8c) $R = \text{CH}_2\text{Ph}$

(6d) $R = \text{CH}_2\text{Ph}$, $X = \text{O}$, $Y = \text{H}_2$

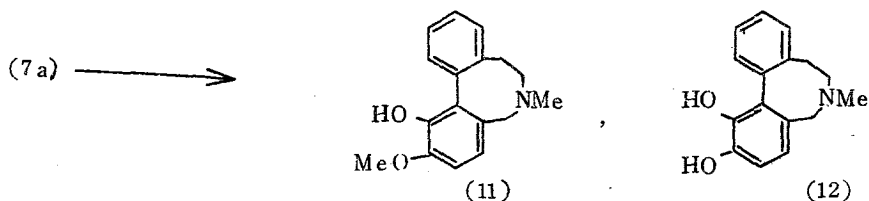
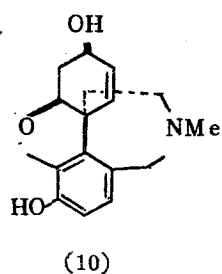
このように化合物(5a)はgalanthamine型アルカロイドを合成する上で非常に都合のよい化合物であることが判明したので、つぎに(5a)と類似した構造をもつ化合物(5b)について同様にphenol oxidationを検討した結果、この場合には2%の低収率でnarwedine型enone(6b)を得ることができた。化合物(6b)もlithium aluminum hydrideで還元を行ない、(7a)および(8a)に導くことができた。

つぎに亀谷ら²⁾により galanthamine は morphine に匹敵する鎮痛効果のあることが見出されたことから、さらにその薬理効果を検討するために N-アルキル置換 galanthamine (9) の合成を試みた。この合成方法としてはアミド (5c) より enone 型化合物 (6c) を経て得られる N-norgalanthamine (7b) とハロゲン化アルキルとの反応により得る方法とアミド (5d) より enone 型化合物 (6d) を経て得られる N-benzylgalanthamine (7c) をハロゲン化アルキルと処理し 4 級塩とした後これを脱ベンジル化する方法の 2 通りが考えられた。しかしながら、アミド (5c) および (5d) の phenol oxidation はいずれの場合にも低収率であったため化合物 (7b) および化合物 (7c) の methiodide を得るにとどまった。また (7b), (7c) のそれぞれの epimer (8b), (8c) は確認されなかった。

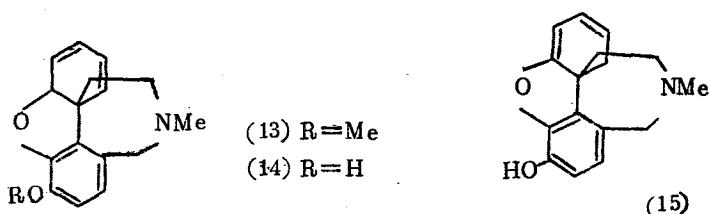


また galanthamine の薬理効果を一層有効にすると考えられる O-demethylgalanthamine (10) を galanthamine の O-demethylation により合成することを試

みた。一般に O-demethylation は酸性条件下で容易に行なわれるが、galanthamine のような spiro 環化合物では骨格転位が生じ、目的物 (10) を得ることは困難である。事実、Iwanowa ら³⁾により galanthamine を強酸で処理すると、その骨格転位によって nivalidine (11) や apogalanthamine (12) のような化合物が得られることが明らかにされた。

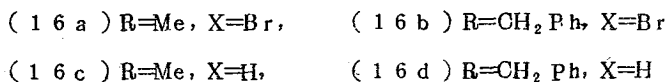
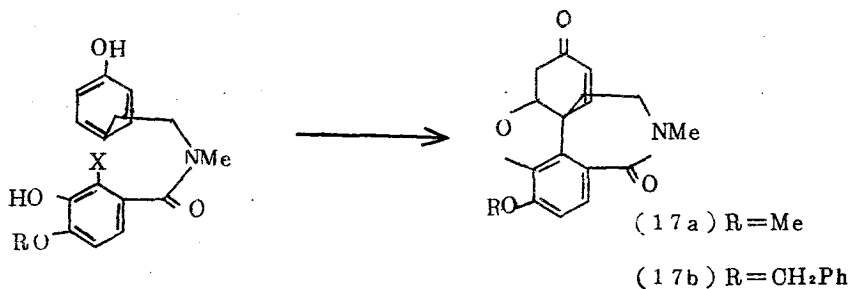


そこで Gates ら⁴⁾により報告されている塩基性条件下での O-demethylation を galanthamine の場合に適用した結果、目的とする O-demethylgalanthamine (10) を得ることはできなかったが、いくつかの予期しない化合物を確認することができた。すなわち次の4種の化合物、anhydrogalanthamine (13), nivalidine (11), anhydro-O-demethylgalanthamine (14) および isoanhydro-O-demethylgalanthamine (15) が得られた。



本反応は、diethylene glycol 中水酸化カリウムおよびhydrazine hydrate と 200° で加熱する条件下で行なわれたが、anhydrogalanthamine (13) が同様の条件下で nivalidine (11) を生成すること、また galanthamine を単に diethylene glycol 中だけで加熱した場合には、何の変化も起こらないという事実から、上記4種の成績体の生成は熱分解によるものではなく、明らかにアルカリ試薬により生成したものと考えられる。さらに nivalidine は galanthamine より生合成的に導かれるので、anhydrogalanthamine は自然界において galanthamine の nivalidine への重要な中間体と考えられる。

最後に galanthamine 型アルカロイド合成の上で重要な中間体である narwedine 型化合物の別途合成法として diPhenolic bromo-amide (16a, 16b) の光化学反応による合成を検討した。



本反応は亀谷ら⁵⁻⁷⁾により種々のbromophenol化合物について広く研究され、イソキノリンアルカロイド合成の一つの重要な手段となっているが、一般にbromophenol化合物の光化学反応は、臭素原子の存在していた位置とフェノール性水酸基のパラ位との一方的なcouplingを起こすので、オルト-パラcouplingおよびパラ-パラcouplingの二方向の可能性のあるphenol oxidationに比べて有利な合成方法と考えられる。

そこで本法を化合物(16a)および(16b)に応用し、narwedine型enoneの合成を試みた結果、低収率ながら目的とする(17a)および(17b)の合成に成功した。これらの化合物は別に(16c)および(16d)のphenol oxidationにより得られるものと比較同定した。

これまで光化学反応によるイソキノリンアルカロイドの合成原料としてはphenolic bromo-baseに限られていたが、phenolic bromo-amideでも光化学反応による分子内couplingが行なわれることを実証することができた。

以上のようにnorbelladine型化合物としてdiphenolic bromo-amide(5, 16a, 16b)を用いればgalanthamine型アルカロイドを生合成経路に沿って合成することが可能であることを明らかにした。

引用文献

- 1) D. H. R. Barton, Proc. Chem. Soc., 1963, 293.
- 2) T. Kametani, K. Kigasawa, et. al., J. Med. Chem., 13, 1064. (1970).
- 3) L. B. Iwanowa, Chem. Ber., 95, 1348 (1962).
- 4) M. Gates, G. Tschudi, J. Am. Chem. Soc., 78, 1380 (1956).
- 5) T. Kametani, H. Nemoto, T. Nakano, S. Shibuya, K. Fukumoto, Chem. and Ind., 788 (1971).
- 6) T. Kametani, S. Shibuya, H. Sugi, O. Kusama, K. Fukumoto, J. Chem. Soc.(C), 2446 (1971).
- 7) T. Kametani, H. Sugi, S. Shibuya, K. Fukumoto, Chem. and Ind., 818 (1971).

審 査 結 果 の 要 旨

ヒガンバナ植物に見出される代表的アルカロイドである galanthamine はその precursor である norbelladine が phenolic oxidation を受けて narwedine を生成し、さらにそれが還元を受けて生合成される。このような biogenetic pattern に沿つて galanthamine およびその関連化合物について合成研究を行なつた。すなわち phenolic oxidation に際し indole system の形成を抑制するため窒素原子上の lone pair electron をアミド化により保護し、さらにフェノール性水酸基のパラ-パラ coupling を抑制してオルト-パラ coupling が優先的に起こるように一方のフェノール性水酸基のパラ位に臭素原子を導入した diphenolic bromo-amide を原料とした。たとえば N-(4-hydroxyphenethyl)-N-methyl-2-bromo-5-hydroxy-4-methoxybenzamide あるいは N-(2-bromo-5-hydroxy-4-methoxybenzyl) N-methyl-4-hydroxyphenylacetamide を用いて赤血塩による phenolic oxidation を行ない、前者からは 40% の好収率で、また後者からも 2% の収率で narwedine 型 enone が得られることを見出し、さらにこれを水素化リチウムアルミニウムで還元を行ない、生合成の機構に準じて (±)-galanthamine および (±)-epi-galanthamine の合成を成功させることができた。

また同様な方法により galanthamine 関連化合物である N-norgalanthamine および N-benzylgalanthamine が合成できることを認めた。さらに galanthamine を塩基性条件下で熱処理することによつて、これまで酸処理によつてのみ生成すると考えられていたヒガンバナ植物のアルカロイドの一種 nivalidine が生成することを見出し、これとともにその precursor と考えられる anhydrogalanthamine も生成することを見出した。最後に galanthamine 型アルカロイドの合成上重要な narwedine 型 enone は diphenolic bromo-amide の光化学反応によつても合成可能であることを明らかにするとともに、これまで phenolic bromo-base に限つて行なわれてきた光化学反応の分野をさらに拡張することができた。

以上のように本論文は galanthamine およびその関連化合物を生合成経路に沿つて合成できることを明らかにしたものであり、学位論文として価値あるものと認める。